

神经调控技术在超难治性癫痫持续状态中的应用

王 灵, 蒋 莉*

重庆医科大学附属儿童医院神经内科, 国家儿童健康与疾病临床医学研究中心, 儿童发育疾病研究教育部重点实验室, 儿童神经发育与认知障碍重庆市重点实验室, 重庆

收稿日期: 2025年3月14日; 录用日期: 2025年4月7日; 发布日期: 2025年4月16日

摘 要

超难治性癫痫持续状态(super-refractory status epilepticus, SRSE)是临床急危重症, 具有较高的死亡率及致残率。传统抗癫痫药物(ASMs)与麻醉剂输注疗效欠佳。近年来基于癫痫网络理论与神经电生理进展, 神经调控技术逐渐成为SRSE多模态治疗的重要策略。因此, 本文系统综述侵入性(迷走神经刺激、深部脑刺激、反应性神经刺激)与非侵入性(经颅磁刺激、电休克疗法、经颅直流电刺激)技术的临床证据, 旨在阐明神经调控技术对SRSE的治疗效能, 以指导SRSE个体化治疗策略的制定, 从而提升长期生存质量。

关键词

超难治性癫痫持续状态, 神经调控技术, 神经刺激, 癫痫网络, 疗效

Application of Neuromodulation Techniques in Super-Refractory Status Epilepticus

Ling Wang, Li Jiang*

Department of Neurology, Children's Hospital of Chongqing Medical University, National Clinical Research Center for Child Health and Disorders, Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders, Chongqing Key Laboratory of Child Neurodevelopment and Cognitive Disorders, Chongqing

Received: Mar. 14th, 2025; accepted: Apr. 7th, 2025; published: Apr. 16th, 2025

Abstract

Super-refractory status epilepticus (SRSE) is a life-threatening neurological emergency associated

*通讯作者。

文章引用: 王灵, 蒋莉. 神经调控技术在超难治性癫痫持续状态中的应用[J]. 临床医学进展, 2025, 15(4): 1720-1727.
DOI: 10.12677/acm.2025.1541113

with high mortality and disability rates. Traditional therapeutic approaches, including anti-epileptic drugs and anesthetic infusions, often yield suboptimal outcomes. Recent advances in epileptic network theory and neuroelectrophysiology have established neuromodulation techniques as a critical component of multimodal therapeutic strategies for SRSE. This review systematically evaluates clinical evidence for invasive techniques—vagus nerve stimulation (VNS), deep brain stimulation (DBS), and responsive neurostimulation (RNS)—and non-invasive modalities, including transcranial magnetic stimulation (TMS), electroconvulsive therapy (ECT), and transcranial direct current stimulation (tDCS). By elucidating the therapeutic efficacy of these neuromodulation approaches, we aim to guide the development of individualized treatment protocols, optimize seizure control rates and neurological functional recovery, and ultimately improve long-term quality of life for SRSE patients.

Keywords

Super-Refractory Status Epilepticus, Neuromodulation Techniques, Neurostimulation, Epileptic Network, Efficacy

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

SRSE 是神经重症领域极具挑战性的临床急症, 其死亡率高达 16%~39%, 幸存者多遗留严重神经功能障碍。传统治疗方案依赖阶梯式抗癫痫药物与麻醉剂输注, 临床疗效常难达预期。近年来, 随着癫痫网络理论与神经电生理技术的突破, 神经调控技术通过精准干预异常电活动传导路径与同步化放电, 逐渐成为 SRSE 多模态治疗体系的重要组成部分。鉴于此, 本文系统综述迷走神经刺激(vagus nerve stimulation, VNS)、深部脑刺激(deep brain stimulation, DBS)、反应性神经刺激(responsive neurostimulation, RNS)、经颅磁刺激(transcranial magnetic stimulation, TMS)、电休克疗法(electroconvulsive therapy, ECT)及经颅直流电刺激(transcranial direct current stimulation, tDCS)等神经调控技术的机制与临床证据, 旨在阐明不同技术的作用特征、风险-获益比及适用场景差异, 以期为 SRSE 个体化治疗策略的制定提供循证依据, 最终改善患者神经功能预后与生存质量。

2. 神经调控技术的演进：从基础研究到临床应用

神经调控技术的临床应用根植于神经电生理学的历史性突破。1791 年, 意大利解剖学家 Luigi Galvani 通过经典的青蛙神经-肌肉电刺激实验, 首次揭示生物电现象的存在, 标志着现代神经电生理研究的开端[1]。1870 年, Gustav Fritsch 与 Eduard Hitzig 通过犬类大脑皮层电刺激实验, 首次证实哺乳动物脑组织的电兴奋特性[2][3], 这一发现为后续癫痫网络研究奠定理论基础。20 世纪中叶, Wilder Penfield 与 Herbert Jasper 团队系统开展癫痫患者术中皮层电刺激研究, 识别出具有特定功能的不同皮层区域并发现: (1) 特定参数电刺激可抑制发作间期痫样放电; (2) 局灶刺激可引发癫痫网络远端效应; (3) 电刺激具有双向调控特性——既可诱发亦可终止癫痫发作, 这些发现为新皮质靶向刺激技术的临床应用提供关键理论依据。随着癫痫网络理论的深化, 20 世纪 90 年代起神经调控技术进入快速发展期: 1995 年 VNS 获 FDA 批准用于 RSE 治疗; 2010 年丘脑前核深部脑刺激(Anterior Thalamic Nucleus Deep Brain Stimulation, ANT-DBS)在欧洲获批; 2014 年 RNS 通过 FDA 认证; 至 2017 年 VNS 适应症扩展至 4 岁以下儿童群体。从 Galvani

的生物电发现到 Penfield 的癫痫网络定位研究, 神经调控技术逐步分化为两大方向: 侵入性与非侵入性体系。二者在作用靶点精度、调控时效性及风险-获益比层面呈现显著差异, 共同构成癫痫治疗的多维干预谱系。

3. 非侵入性神经调控技术

3.1. 经颅磁刺激

TMS 是一种基于法拉第电磁感应定律的非侵入性神经调控技术[4], 由 Antony Barker 团队于 1985 年首次实现临床应用[5]。该技术通过电磁感应产生的次级电流调节皮层神经元的兴奋性, 其作用模式可分为单脉冲、双脉冲及重复性经颅磁刺激(repetitive TMS, rTMS)三类[1]。其中, rTMS 根据刺激频率差异进一步分为低频和高频两种方式, 二者通过长时程抑制或增强机制分别产生抑制性或兴奋性神经可塑性效应。在神经病学领域, TMS 最初作为功能性神经诊断工具, 用于评估皮质兴奋性、突触可塑性和神经网络连接状态[6]。随着机制研究的深入, 其临床潜力已扩展至多种神经精神疾病的治疗, 包括重度抑郁症、精神分裂症、帕金森病、双相情感障碍等[7][8]。近年来也被用于 RSE/SRSE 的辅助治疗, 其作用机制可能涉及抑制异常同步化放电、调节谷氨酸- γ -氨基丁酸(GABA)能系统失衡以及增强癫痫灶周围抑制性环路的活性[9]。

近期 Tavakoli 等[10]对 2000~2021 年间发表的 27 项 rTMS 治疗癫痫的研究进行系统性综述发现, 62.5% (10/16)的非综述类研究证实 rTMS 可显著降低癫痫发作频率及痫样放电强度, 其中针对局灶性癫痫的干预效果尤为显著(应答率 50%~70%), 而 6.25% (1/16)研究提示疗效无统计学差异, 另有 1 例报道刺激后症状加重。安全性分析显示, 86.67% (13/15)研究仅报告轻微不良反应(头痛、短暂性听力异常、局部肌肉抽搐), 而 13.33% (2/15)研究提及严重不良事件(如诱发强直阵挛发作)。进一步亚组分析表明, 低频刺激(≤ 1 Hz)联合定位技术在 SRSE 治疗中具有潜在价值[11]。总体来说, rTMS 可作为 SRSE 的潜在辅助治疗策略, 但其临床应用仍受限于三大核心问题: 首先, 刺激参数(频率、强度、线圈类型)的标准化尚未建立; 其次, 长期疗效及神经可塑性效应缺乏前瞻性队列验证; 此外, 针对 SRSE 等危重状态的最佳干预时间窗及剂量-效应关系仍需明确。未来需通过多中心随机对照试验, 结合定量脑电图及功能影像学生物标志物, 进一步系统评估 rTMS 在 SRSE 中的疗效阈值及安全性特征。

3.2. 电休克治疗

ECT 是一种通过经颅电刺激诱发短暂癫痫发作的神经调控技术, 最初被用于治疗重度抑郁症、躁狂症及双相情感障碍等精神疾病[12]。近年来的研究表明, 该技术可作为 SRSE 的辅助干预策略, 尤其常规药物治疗及麻醉剂输注方案失效的病例[13]。其潜在作用机制可能涉及 GABA 能系统功能增强、神经网络同步化抑制及内源性癫痫终止通路的激活[3]。

Lambrecq 等[14](2012 年)的系统回顾表明, 11 例 RSE 患者接受 ECT 后, 80% (9/11)实现 SE 完全终止, 其中 27% (3/11)患者神经功能完全恢复。Zeiler 等[15](2016 年)的研究进一步证实, 58%的 RSE 患者经 ECT 干预后癫痫发作频率显著降低, 但 77% (10/13)的病例最终仍进展为严重残疾或死亡。在迄今最大规模的 SRSE 病例系列研究中[16], 所有患者($n = 10$)于 ECT 治疗后 3~9 天(中位时间 4 天)内实现 SRSE 终止, 但 27% (3/11)病例在治疗后 8~51 天出现 SE 复发, 需重启麻醉治疗。基于定量脑电图(cEEG)分析显示 45.5% (5/11)患者背景活动连续性改善, 且 71.4% (5/7)患者在 ECT 完成后 72 小时内停用麻醉剂, 28.6% (2/7) ASMs 使用量减少, 未见直接相关严重不良事件。2024 年 Marjorie 等[17]的系统综述纳入 5 项研究共 28 例 SRSE 患者(3 例 RSE, 25 例 SRSE), 结果显示 71% (20/28)患者癫痫发作频率或严重程度改善, 7% (2/28)实现完全终止, 但 14% (4/28)报告短期记忆障碍、注意力缺陷等不良反应。以上研究数据提

供了 ECT 在短期控制癫痫发作的疗效及安全性的积极证据,但其长期预后改善有限。尽管如此,如 2012 年神经重症监护学会指南及后续国际共识文件所建议的仍可将其作为常规治疗方案失败后的补充治疗选择之一。

3.3. 经颅直流电刺激

tDCS 是一种新兴的无创神经调控技术,近年来在 SRSE 的治疗探索中受到关注。其作用机制源于弱直流电(1~2 mA)对神经元静息膜电位的亚阈值调节效应:阳极刺激通过去极化增强皮质兴奋性,而阴极刺激则通过超极化抑制异常神经同步化活动,这一特性可能干预 SRSE 的病理生理进程从而发挥作用[18]。在临床应用中,阴极 tDCS 已初步显示出调控癫痫网络的潜力。针对局灶性癫痫的干预研究表明,其可有效减少 50%~70%发作间期癫痫样放电及癫痫发作频率。Ng 等[19]将高清阴极 tDCS (2 mA, 20 分钟/次, 1~10 次疗程)应用于 10 例多病因成人 SRSE 患者,结果显示:干预期间癫痫样放电减少约 50%,并且在干预后的一段时间内降低了 25%,90%患者成功转出 ICU。值得注意的是,该研究中 70%患者住院期间死亡率,提示需结合病程严重性综合评估疗效。此外,一项针对儿童 RSE 的研究[20]发现,阴极 tDCS (2 mA, 30 分钟)可使癫痫发作频率平均下降 58%,并且未引发不良反应。与其他神经调控技术中观察到的结果一样,tDCS 有助于停止 SE 发作,从而提高 ICU 出院率,展现出临床应用前景,但其在 SRSE 中运用仍有许多关键问题尚未解决如干预时间窗与病程阶段的疗效相关性和刺激参数(包括电流强度、作用时间、电极定位模式)的个体化标准等。未来还需通过标准化多中心临床试验,结合动态脑电监测与功能影像学标记物,系统评价 tDCS 对 SRSE 患者神经功能预后的影响及安全性特征。

4. 侵入性治疗

4.1. 迷走神经刺激术

VNS 作为首个应用于癫痫治疗的侵入性神经调控技术,近年来逐步扩展至 SRSE 的临床干预领域。其抗惊厥机制尚未完全阐明,现有研究提示可能涉及多重神经调控途径[3][21]:① 通过激活迷走神经快速有髓纤维,调节蓝斑核去甲肾上腺素能及中缝背核 5-羟色胺能投射系统,从而影响神经网络兴奋-抑制平衡;② 通过孤束核介导的 GABA 与谷氨酸能递质浓度动态调节,重塑边缘系统功能网络。此外,VNS 还可通过诱导脑电图节律去同步化、抑制发作间期癫痫样放电,并调节默认模式网络功能连接以降低皮质过度兴奋性[22]。

临床研究显示[23],VNS 在 SRSE 中呈现差异化疗效。针对 DRE 的长期随访(n=125,随访 69 个月)表明,56%患者癫痫发作频率减少 $\geq 50\%$ 。在另一项队列中,Dibué-Adjei 等[24]报道了 38 例接受 VNS 植入的 RSE/SRSE 患者中 74%实现 SE 终止。近期针对 SRSE 儿童的病例系列研究[25] (n=7)显示,71.4% (5/7)患儿于 VNS 植入后平均 16 天(范围 4~28 天)内癫痫发作终止,且长期随访中发作负荷显著降低,但需注意该队列中 28.6% (2/7)患者因基础疾病进展死亡。安全性分析表明,14.3% (1/7)患者出现 VNS 相关短暂不良反应如咳嗽、反常性心动过速,经参数调整后缓解。其他文献报道的术中风险包括迷走神经损伤所致呼吸困难(发生率 0.8%~2.1%)、声音嘶哑(3%~12%)及术中心动过缓(1.2%~3.5%)和术后感染发生率为 3%~8%。值得注意的是,个别病例报告提示 VNS 植入后死亡,然而患者的死亡风险可能受基础疾病严重程度影响,需谨慎解读因果关系[4][14][15]。

尽管现有证据支持 VNS 在 SRSE 中的潜在治疗价值,但其临床应用仍面临关键挑战:如刺激参数(频率 0.5~30 Hz,脉宽 130~500 μ s,电流 0.25~3.5 mA)缺乏个体化标准、疗效预测生物标志物尚未明确、与其他疗法(生酮饮食、免疫调节)的协同作用待阐明。未来需通过多中心前瞻性研究,来明确和优化 VNS 在 SRSE 中的实际运用方案。

4.2. 反应性神经电刺激

RNS 是一种基于闭环调控原理的侵入性神经调控技术, 其通过颅内植入电极实时监测并分析局部场电位, 针对癫痫样放电区域施加精准电刺激以阻断异常网络扩散。该技术于 2013 年已获美国 FDA 批准用于成人 RSE, 其疗效呈时间依赖性累积效应。临床数据显示[26] [27]癫痫发作中位减少率在植入后 1 年、2 年、3 年及 9 年分别达 44%、53%、60%及 75%。近年来, RNS 被探索性应用于 SRSE 的超适应证治疗。一项多中心、随机、双盲试验[28]评价了 NeuroPace RNS 系统治疗 RSE 的疗效显示, 治疗组 12 周内癫痫发作频率较对照组显著降低(-37.9% vs -17.3% , $P = 0.012$), 生活质量评分改善($P < 0.02$), 且未加重认知或情绪功能障碍。随后, Ernst 等人[29]首次报道了 RNS 用于治疗 SRSE, 该患者为运动皮层发育不良所致 SRSE, 在 RNS 植入后 15 天 SE 终止, 6 周内神经功能恢复基线水平。近期一项系统综述[30]全面回顾 RNS 治疗 SRSE 的现有证据, 共纳入 9 个中心的 10 例 SRSE 患者, 结果显示 70% (7/10)患者在植入后 1~27 天(中位时间 13.4 天)实现 SE 终止, 其中 28.6% (2/7)于 48 小时内快速缓解, 71.4% (5/7)在 4 周内逐步控制; 长期随访(1~6 年)中仅 14.3% (1/7)复发, 但 20% (2/10)患者因 SE 并发症死亡。

尽管 RNS 尚未获批用于儿童癫痫, 但现有证据提示其在儿科 SRSE 中具有潜在价值。一项多中心回顾性研究($n = 32$) [31]显示 RNS 可使 6% DRE 患儿实现发作完全终止, 13%发作频率降低 $>90\%$ 。另一儿科队列[16] ($n = 56$)表明, 67%患者发作减少 $\geq 50\%$, 10%患者实现 1 年以上无发作。个案报道证实, 联合病灶切除术与急性 RNS 植入可使超难治性癫痫部分性持续状态(EPC)患儿术后 24 天终止发作, 并维持 17 个月无发作期。安全性分析显示, 除植入部位感染(2%)、颅内出血(4.7%)外, 以上研究均未见严重不良反应。尽管 RNS 植入时机选择、刺激参数设置等关键问题仍需进一步的大样本前瞻性研究明确, 但基于其低不良反应发生率及良好癫痫发作减停率, RNS 有望成为 SRSE 多模式治疗的重要组成部分。

4.3. 脑深部电刺激

DBS 是一种基于立体定向技术的侵入性神经调控方法, 通过植入电极靶向刺激特定脑区产生和传递不同频率、强度和持续时间的电脉冲以调节异常神经网络活动。其抗癫痫机制尚未完全阐明, 可能涉及多通路协同作用[32]-[34]: ① 通过调控丘脑-皮质投射通路抑制皮质兴奋性; ② 激活 GABA 能中间神经元或阻断电压门控通道, 降低癫痫网络同步化放电; ③ 电极植入引发的局部微病变效应间接抑制癫痫灶活性。

目前 DBS 的主要靶点包括丘脑前核(anterior nuclei of thalamus, ANT)、丘脑中央正中核(centromedianus nucleus of the thalamus, CMT)。ANT 作为边缘系统与皮质-丘脑-皮质环路的关键枢纽, 通过调控海马-杏仁核-扣带回的异常同步化放电, 对局灶性癫痫尤其是颞叶癫痫具有显著抑制作用。SANTE 试验[8]显示, ANT-DBS 治疗局灶性癫痫患者 7 年随访中位发作减少率达 70%, 且 16%实现长期无发作。一项针对颞叶癫痫的研究进一步发现[35], ANT 高频刺激(130 Hz)可使海马旁回代谢活性降低 32% (PET 验证), 与癫痫控制率显著相关($r = 0.72$, $P < 0.01$)。而 CMT 作为非特异性丘脑核团, 凭借广泛投射至纹状体及皮质, 对全面性癫痫(如 Lennox-Gastaut 综合征)的强直-阵挛发作具有调控优势。2008 年 Franzini 等[36]报道 CMT-DBS 使 5 例全面性 SRSE 患者发作减少 $\geq 70\%$, 其中 2 例 Lennox-Gastaut 综合征患者强直-阵挛发作频率下降 90%; 另一项前瞻性研究[37] ($n = 12$)表明, CMT 靶点对失神发作的应答率(减少 $\geq 50\%$)达 75%, 显著高于 ANT 组的 33% ($P = 0.02$)。此外, 丘脑底核(STN)因其基底节运动环路调控作用, 在肌阵挛性癫痫中展现特异性疗效, 一项双盲交叉试验($n = 15$)显示, STN-DBS (60 Hz)可使肌阵挛发作减少 68%, 显著优于假刺激组($P = 0.003$), 而海马靶点对颞叶内侧癫痫的 3 年无发作率达 41%, 但术后记忆减退风险增加 2.3 倍[38]。

在参数设置方面, 高频(≥ 60 Hz)的抗癫痫机制获多模态证据支持: 功能磁共振(fMRI)研究证实, 130 Hz ANT-DBS 可抑制默认模式网络(DMN)与癫痫灶的功能连接(FC 值降低 0.45 ± 0.12), 且抑制强度与发作减少率呈正相关($r = 0.68$); 动物实验进一步揭示, 100 Hz 刺激通过激活丘脑网状核 GABA 能中间神经元, 使皮质锥体细胞放电同步性降低 40%。低频刺激(≤ 6 Hz)虽存在促惊厥风险, 但个案研究报道 5 Hz CMT-DBS 可使 Dravet 综合征患者痉挛发作减少 55%, 机制可能涉及对皮质 - 丘脑慢振荡(< 4 Hz)的节律性重置。值得注意的是, 参数需个体化调整: 一项多中心研究($n = 89$)发现, 局灶性癫痫患者对 ANT-DBS 的最佳应答频率存在显著差异(60~185 Hz), 其中携带 SCN1A 基因突变者对低频(50 Hz)反应更佳(OR = 3.1, 95%CI: 1.2~8.0)。安全性数据提示, 高频刺激(> 100 Hz)可能增加 ANT 靶点的焦虑风险(12% vs 低频组 4%, $P = 0.04$), 而 CMT 靶点在 5 V 以上电压时感觉异常发生率升高至 18% [5]。

总体而言, ANT-DBS 主要适用于局灶性癫痫, 而 CMT-DBS 对全面性癫痫可能更具优势; 刺激参数方面, 高频刺激(≥ 60 Hz)可通过抑制皮质同步化发挥抗癫痫作用, 而低频刺激(≤ 6 Hz)可能产生促惊厥效应, 但需注意个体化调整。安全性方面, 植入部位感染(2%~5%)、术中疼痛(20%)及电极移位($< 2\%$)为常见并发症, 极少数患者存在短暂认知或情绪障碍但均可通过参数调整缓解, 在 SRSE 病例中尚未报告严重不良事件。

尽管 DBS 为 SRSE 提供了可逆、可调的精准治疗选择, 但其临床应用仍面临靶点/参数标准化缺失、长期安全性数据不足等关键挑战。此外, DBS 电池寿命(5~10 年)及高昂治疗成本(年均费用\$30, 000-\$50, 000)也可能限制其临床普及[39]。

除上述神经调控策略外, 文献中虽零星提及直接皮质电刺激(direct cortical stimulation, DCS)及皮层靶向电刺激(cortical electrical stimulation, CES)在 RSE/SRSE 中的尝试性应用, 但其循证医学证据仍显著受限。鉴于方法学异质性显著、可重复性验证不足及机制研究匮乏, 此类技术暂未纳入当前治疗策略的核心讨论范畴, 其潜在价值需通过严格设计的临床研究进一步验证。

5. 小结与展望

当前研究证实, 神经调控技术通过调节癫痫网络兴奋 - 抑制平衡、干预同步化放电及重塑神经可塑性等机制, 为 SRSE 提供了互补性治疗选择。然而, 其临床应用仍面临共性挑战: 其一, 刺激参数(频率、强度、靶点)缺乏个体化标准; 其二, 长期疗效及神经功能预后数据不足; 其三, 侵入性技术的术中风险与成本限制普及; 其四, 非侵入性技术的剂量 - 效应关系及最佳干预时间窗尚未明确。未来需通过多中心研究整合动态脑电与影像学生物标志物, 构建精准调控模型; 开发闭环自适应系统以优化干预时效性; 探索侵入/非侵入技术联合应用潜力, 并加强儿科 SRSE 循证研究。

参考文献

- [1] Galvani, L. (1791) De viribus electricitatis. The International Centre for the History of Universities and Science (CIS), Università di Bologna.
- [2] Fritsch, G.T. and Hitzig, E. (1870) Ueber die elektrische Erregbarkeit des Grosshirns. *Archiv für Anatomie, Physiologie und wissenschaftliche Medizin*, 300-332.
- [3] Ferrier, D. (1873) Experimental Researches in Cerebral Physiology and Pathology. *West Riding Lunatic Asylum Medical Reports*, 3, 30-96.
- [4] Pereira, L.S., Müller, V.T., da Mota Gomes, M., Rotenberg, A. and Fregni, F. (2016) Safety of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Patients with Epilepsy: A Systematic Review. *Epilepsy & Behavior*, 57, 167-176. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2016.01.015>
- [5] Barker, A.T., Jalinous, R. and Freeston, I.L. (1985) Non-Invasive Magnetic Stimulation of Human Motor Cortex. *The Lancet*, 325, 1106-1107. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(85\)92413-4](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(85)92413-4)
- [6] Hughes, J.R. (2009) Absence Seizures: A Review of Recent Reports with New Concepts. *Epilepsy & Behavior*, 15, 404-

412. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2009.06.007>
- [7] McClintock, S.M., Reti, I.M., Carpenter, L.L., *et al.* (2018) Consensus Recommendations for the Clinical Application of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) in the Treatment of Depression. *Journal of Clinical Psychiatry*, **79**, 16cs10905. <https://doi.org/10.4088/JCP.16cs10905>
 - [8] Machii, K., Cohen, D., Ramos-Estebanez, C. and Pascual-Leone, A. (2006) Safety of RTMs to Non-Motor Cortical Areas in Healthy Participants and Patients. *Clinical Neurophysiology*, **117**, 455-471. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2005.10.014>
 - [9] Vossler, D.G., Bainbridge, J.L., Boggs, J.G., Novotny, E.J., Loddenkemper, T., Faught, E., *et al.* (2020) Treatment of Refractory Convulsive Status Epilepticus: A Comprehensive Review by the American Epilepsy Society Treatments Committee. *Epilepsy Currents*, **20**, 245-264. <https://doi.org/10.1177/1535759720928269>
 - [10] Tavakoli, H. and Heidarpahan, A. (2023) Literature Review of the Efficacy of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation on Epilepsy. *Iranian Journal of Child Neurology*, **17**, 9-28.
 - [11] Hsu, W., Cheng, C., Lin, M., Shih, Y., Liao, K. and Lin, Y. (2011) Antiepileptic Effects of Low Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation: A Meta-Analysis. *Epilepsy Research*, **96**, 231-240. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2011.06.002>
 - [12] Weiner, R.D. and Reti, I.M. (2017) Key Updates in the Clinical Application of Electroconvulsive Therapy. *International Review of Psychiatry*, **29**, 54-62. <https://doi.org/10.1080/09540261.2017.1309362>
 - [13] García-López, B., Gómez-Menéndez, A.I., Vázquez-Sánchez, F., Pérez-Cabo, E., Isidro-Mesas, F., Zabalegui-Pérez, A., *et al.* (2020) Electroconvulsive Therapy in Super Refractory Status Epilepticus: Case Series with a Defined Protocol. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, **17**, Article 4023. <https://doi.org/10.3390/ijerph17114023>
 - [14] Lambrecq, V., Villéga, F., Marchal, C., Michel, V., Guehl, D., Rotge, J., *et al.* (2012) Refractory Status Epilepticus: Electroconvulsive Therapy as a Possible Therapeutic Strategy. *Seizure*, **21**, 661-664. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2012.07.010>
 - [15] Zeiler, F.A., Matuszczak, M., Teitelbaum, J., Gillman, L.M. and Kazina, C.J. (2016) Electroconvulsive Therapy for Refractory Status Epilepticus: A Systematic Review. *Seizure*, **35**, 23-32. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2015.12.015>
 - [16] Woodward, M.R., Doddi, S., Marano, C., Regenold, W., Pritchard, J., Chen, S., *et al.* (2023) Evaluating Salvage Electroconvulsive Therapy for the Treatment of Prolonged Super Refractory Status Epilepticus: A Case Series. *Epilepsy & Behavior*, **144**, Article ID: 109286. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2023.109286>
 - [17] Ong, M.J.Y., Lee, V.L.L., Teo, S.L., Tan, H.J., Trink, E. and Khoo, C.S. (2024) Electroconvulsive Therapy in Refractory and Super-Refractory Status Epilepticus in Adults: A Scoping Review. *Neurocritical Care*, **41**, 681-690. <https://doi.org/10.1007/s12028-024-02003-4>
 - [18] Stavropoulos, I., Pak, H.L. and Valentin, A. (2021) Neuromodulation in Super-Refractory Status Epilepticus. *Journal of Clinical Neurophysiology*, **38**, 494-502. <https://doi.org/10.1097/wnp.0000000000000710>
 - [19] Ng, M.C., El-Alawi, H., Toutant, D., Choi, E.H., Wright, N., Khanam, M., *et al.* (2023) A Pilot Study of High-Definition Transcranial Direct Current Stimulation in Refractory Status Epilepticus: The SURESTEP Trial. *Neurotherapeutics*, **20**, 181-194. <https://doi.org/10.1007/s13311-022-01317-5>
 - [20] San-Juan, D., Morales Báez, J.A., Farías Fernández, L.D., López, N.G., Segovia, D.R., Pesqueira, G.Q., *et al.* (2021) In-session Seizures during Transcranial Direct Current Stimulation in Patients with Epilepsy. *Brain Stimulation*, **14**, 152-153. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2020.12.006>
 - [21] Camarena-Rubio, K.J., Flores-Patiño, B., Macías López, J.U., Pichardo-Rojas, D., Bravo Osorno, V.I., Gomez-Oropeza, I., *et al.* (2024) Immediate Postoperative Activation of Vagus Nerve Stimulation (VNS) for Super-Refractory Status Epilepticus: A Case Report. *Cureus*, **16**, e76509. <https://doi.org/10.7759/cureus.76509>
 - [22] Hect, J.L., Fernandez, L.D., Welch, W.P. and Abel, T.J. (2021) Deep Brain Stimulation of the Centromedian Thalamic Nucleus for the Treatment of Fires. *Epilepsia Open*, **7**, 187-193. <https://doi.org/10.1002/epi4.12568>
 - [23] Iimura, Y., Suzuki, H., Mitsuhashi, T., Ueda, T., Nishioka, K., Horikoshi, K., *et al.* (2023) Effect of Vagus Nerve Stimulation against Generalized Seizure and Status Epilepticus Recurrence. *Frontiers in Neurology*, **14**, Article 1258854. <https://doi.org/10.3389/fneur.2023.1258854>
 - [24] Dibué-Adjei, M., Brigo, F., Yamamoto, T., Vonck, K. and Trink, E. (2019) Vagus Nerve Stimulation in Refractory and Super-Refractory Status Epilepticus—A Systematic Review. *Brain Stimulation*, **12**, 1101-1110. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2019.05.011>
 - [25] Furlanis, G.M., Favaro, J., Bresolin, N., Grioni, D., Baro, V., D'Amico, A., *et al.* (2023) Role of Vagus Nerve Stimulation in Refractory and Super Refractory Status Epilepticus: A Pediatric Case Series. *Brain Sciences*, **13**, Article 1589. <https://doi.org/10.3390/brainsci13111589>

- [26] Bergey, G.K., Morrell, M.J., Mizrahi, E.M., *et al.* (2015) Long-Term Treatment with Responsive Brain Stimulation in Adults with Refractory Partial Seizures. *Neurology*, **84**, 810-817.
- [27] Nair, D.R., Morrell, M.J., Skarpaas, T.L., *et al.* (2020) Nine-Year Prospective Efficacy and Safety of Brain-Responsive Neurostimulation for Focal Epilepsy. *Neurology*, **95**, E1244-E1256.
- [28] Morrell, M.J. (2011) Responsive Cortical Stimulation for the Treatment of Medically Intractable Partial Epilepsy. *Neurology*, **77**, 1295-1304. <https://doi.org/10.1212/wnl.0b013e3182302056>
- [29] Ernst, L.D., Krause, K.L., Kellogg, M.A., Raslan, A.M. and Spencer, D.C. (2019) Novel Use of Responsive Neurostimulation (RNS System) in the Treatment of Super Refractory Status Epilepticus. *Journal of Clinical Neurophysiology*, **36**, 242-245. <https://doi.org/10.1097/wnp.0000000000000541>
- [30] Ernst, L.D., Raslan, A.M., Wabulya, A., *et al.* (2023) Responsive Neurostimulation as a Treatment for Super-Refractory Focal Status Epilepticus: A Systematic Review and Case Series. *Journal of Neurosurgery*, **140**, 201-209. <https://doi.org/10.3171/2023.4.JNS23367>
- [31] Hadar, P.N., Nanda, P., Walsh, K.G., McLaren, J., Geffrey, A., Simon, M., *et al.* (2024) Emergent Responsive Neurostimulation in Pediatric Super-refractory Epilepsia Partialis Continua. *Annals of Clinical and Translational Neurology*, **11**, 3320-3327. <https://doi.org/10.1002/acn3.52199>
- [32] Martín-López, D., Jiménez-Jiménez, D., Cabañes-Martínez, L., Selway, R.P., Valentín, A. and Alarcón, G. (2017) The Role of Thalamus versus Cortex in Epilepsy: Evidence from Human Ictal Centromedian Recordings in Patients Assessed for Deep Brain Stimulation. *International Journal of Neural Systems*, **27**, Article ID: 1750010. <https://doi.org/10.1142/s0129065717500101>
- [33] Zangiabadi, N., Ladino, L.D., Sina, F., Orozco-Hernández, J.P., Carter, A. and Téllez-Zenteno, J.F. (2019) Deep Brain Stimulation and Drug-Resistant Epilepsy: A Review of the Literature. *Frontiers in Neurology*, **10**, Article 601. <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00601>
- [34] Salanova, V. (2018) Deep Brain Stimulation for Epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, **88**, 21-24. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2018.06.041>
- [35] Yang, J.C., Bullinger, K.L., Isbaine, F., *et al.* (2022) Centromedian Thalamic Deep Brain Stimulation for Drug-Resistant Epilepsy: Single-Center Experience. *Journal of Neurosurgery*, **137**, 1591-1600. <https://doi.org/10.3171/2022.2.JNS212237>
- [36] Franzini, A., Messina, G., Marras, C., Villani, F., Cordella, R. and Broggi, G. (2008) Deep Brain Stimulation of Two Unconventional Targets in Refractory Non-Resectable Epilepsy. *Stereotactic and Functional Neurosurgery*, **86**, 373-381. <https://doi.org/10.1159/000175800>
- [37] Cukiert, A., Cukiert, C.M., Burattini, J.A. and Mariani, P.P. (2020) Seizure Outcome during Bilateral, Continuous, Thalamic Centromedian Nuclei Deep Brain Stimulation in Patients with Generalized Epilepsy: A Prospective, Open-Label Study. *Seizure*, **81**, 304-309. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2020.08.028>
- [38] Fisher, R., Salanova, V., Witt, T., Worth, R., Henry, T., Gross, R., *et al.* (2010) Electrical Stimulation of the Anterior Nucleus of Thalamus for Treatment of Refractory Epilepsy. *Epilepsia*, **51**, 899-908. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2010.02536.x>
- [39] Sobstyl, M., Stapińska-Syniec, A. and Ryłski, M. (2020) Deep Brain Stimulation for the Treatment of Refractory and Super-Refractory Status Epilepticus. *Seizure*, **81**, 58-62. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2020.07.022>